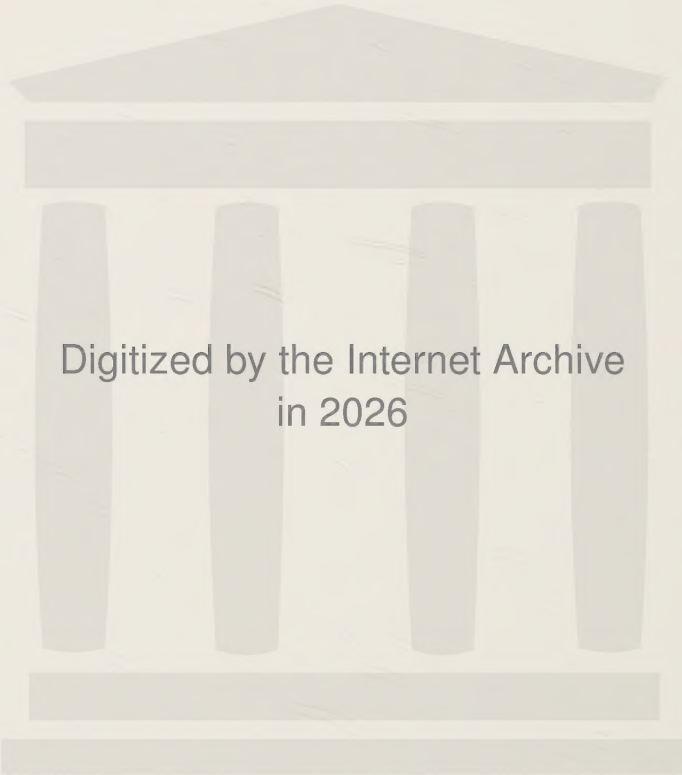


Mehrfachnarkosen mit Propanidid

Wolfgang Bücklein

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER ANAESTHESIEABTEILUNG
(Vorstand: Professor Dr. A. Doenicke)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. F. Holle

MEHRFACHNARKOSEN MIT PROPANIDID

INAUGURAL — DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt
von

Wolfgang Bücklein
aus Bad Tölz

München 1975

Berichterstatter:Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter:.....Prof. Dr. F. Holle

Dekan:Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:.....24. Juni 1975



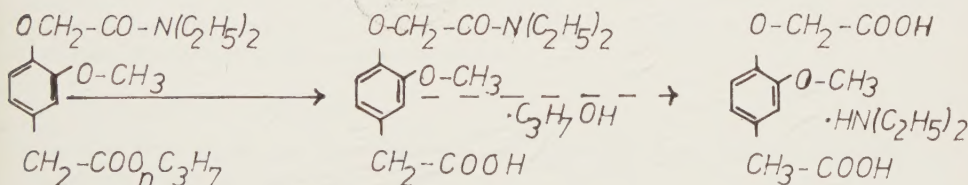
I EINLEITUNG

Auf der Suche nach injizierbaren Kurznarkotika stießen Thuillier und Domenjiz 1957 auf die Derivate der Phenoxessigsäure. Die Substanz mit der chemischen Bezeichnung E - 2 - Methoxy - 4 - allylphenoxessigsäure - N.N. - diäthylamid zeigte im Tierversuch eine starke narkotische Wirkung, geriet jedoch ziemlich bald auf Grund seiner Nieren- und Gefäßunverträglichkeit in Vergessenheit. Erst 1961 gelang es Hiltmann und Mitarbeitern durch Einführung einer Estergruppe in obigen Stoff ein brauchbares Ultrakurznarkotikum zu entwickeln, das unter dem Namen Epontol^R in den Handel kam. Der narkotisch wirksame Bestandteil des Epontols ist das Propanidid. (3 - methoxy - 4 - (N.N. - diäthylcarbamonylmethoxy) - phenyllessigsäure - n - propylester.).

Das Propanidid war bis 1967 in dem Lösungsvermittler Cremophor EL gelöst. Jetzt liegt Epontol als kolloidale Lösung des Propanidids in 20% Micelophor = ORPE (oleum ricini polyoxyaethylat Elberfeld), verschiedenen Salzen und Wasser vor. Micelophor entspricht dem hydrophoben Anteil von Cremophor EL (9).

Bald wurde Propanidid auch beim Menschen verwendet, sowohl als echtes Kurznarkotikum bei ambulanten diagnostischen und therapeutischen Eingriffen, als auch zur intravenösen Einleitung von Kombinationsnarkosen.

Als besonders vorteilhaft gegenüber bisher gebräuchlichen intravenösen Kurznarkotika wurde die rasche postnarkotische Erholung hervorgehoben, da das Propanidid relativ schnell zu narkotisch unwirksamen Metaboliten gespalten wird. (3,6).



Bereits 15 - 20 Minuten nach der Injektion von 7 mg Propanidid/ kg Körpergewicht bei einer Injektionsdauer von 20 Sekunden konnte der Wirkstoff Propanidid im Serum nicht mehr nachgewiesen werden. (5) Bald jedoch wurde auch über zum Teil sehr ernst verlaufende Komplikationen bei Anwendung von Propanidid berichtet.

In einem Podiumsgespräch 1969 in Berlin diskutierten Anaesthesisten über Gefahren und Komplikationen der Propanidid-Narkose. Von den 70 als Nebenwirkungen gemeldeten Fällen zeigten 52 (74%) "Überempfindlichkeitsreaktionen". Diese "allergischen Symptome" unterschiedlicher Stärke: Hautrötung, Exanthem, Quaddelbildung, Atemnot mit und ohne Zyanose, Blutdruckabfall bis zum Kreislauf- und Herzstillstand wurden 14 mal nach Propanididerstinjektion und 38 mal nach wiederholter Applikation beobachtet. (12) Sie beruhen auf einer Histaminfreisetzung, deren Pathogenese in Kap. IV noch näher beleuchtet wird.

Über jene Überempfindlichkeitsreaktionen (hier häufig auch als Zwischenfälle oder Epontolreaktionen bezeichnet) zu berichten ist Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

Dabei soll anhand von 2209 Patienten, bei denen Epontol mehrmals zur Einleitung einer Kombinationnarkose verwendet wurde, die Beantwortung folgender Fragen versucht werden:

- I Besteht eine Relation zwischen der verwendeten Propanididmenge und der Häufigkeit und dem Schweregrad der Zwischenfälle?
- II Erhöht sich bei mehrfachem Gebrauch von Propanidid das Risiko eines Narkosezwischenfalls?
- III Sind anamnestisch erfaßte Allergiker stärker gefährdet als ein Normalkollektiv und ist bei ihnen die Überempfindlichkeitsreaktion ausgeprägter?
- IV Kann die prophylaktische Gabe eines Antihistaminikums (Neclastinum) die Häufigkeit oder die Intensität einer Überempfindlichkeitsreaktion reduzieren?

II MATERIAL UND METHODIK DER AUSWERTUNG

Es wurden aus den Jahren 1965 - 1972 5417 Narkosejournale der Anästhesie-Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Hersfeld ausgewertet.

Da alle Patienten mehrmals Epontolnarkosen erhielten, konnten 2209 Erstnarkosen 3208 Mehrfachnarkosen gegenübergestellt werden. Patienten, die in diesem Zeitraum nur einmal mit Epontol narkotisiert wurden und die dabei aufgetretenen Komplikationen, erscheinen nicht in dieser Aufstellung.

Bei 1965 Narkosen (=36%) wurde eine Prämedikation mit Neclastinum durchgeführt.

1. Narkosetechnik

Als Prämedikation erhielt der Patient in der Regel 60 Minuten vor Beginn der Einleitung je nach Alter und Allgemeinzustand 25 bis 100 mg Pethidin und 25 bis 50 mg Promethazin i.m., Atropinsulfat (i.d.R. 0,5 mg) wenige Minuten vor Narkosebeginn i.v., in einem Teil der Fälle Prämedikation mit 2 ml Neclastinum.

Zur Einleitung wurden etwa 100 - 750 mg Epontol je nach Alter und Allgemeinzustand injiziert. Bei eintretender Hyperventilation erhielt der Patient das vorher eingestellte Gasgemisch von Lachgas-Sauerstoff (2:1 bis 3:1) mit einem Zusatz von 1 - 2% Halothane bei einem Gesamtgasflow von ca. 8 l/min, nach ca. 2 Minuten erfolgte eine schrittweise Reduzierung auf eine Halothane-Erhaltungsdosis von 0,3 - 0,7 Vol.% und einen Gesamtflow von 2 - 4 l/min.

Bei Intubationsnarkosen wurden zu Beginn der Hyperventilation mit Succinylcholin relaxiert, bei längeren Eingriffen erfolgte eine Dauerrelaxierung mit Diallyl- nor - toxiferin oder Methylcurarin.

Zur Vertiefung der Analgesie wurde bei einem Teil der Patienten während der Narkose Thalamonal oder Fentanyl i.v. gegeben.

Bei kurzen, aber schmerzhaften Eingriffen von 3 - 5 Minuten Dauer, genügte eine Vertiefung und Verlängerung der Epontol-Narkose mit Lachgas, nach Prämedikation mit 1 ml Thalamonal und 0,5 mg Atropin, um einen ruhigen Narkoseablauf zu gewährleisten.

2. Methodik der Auswertung

Bei den 5417 Narkosen wurden Histaminausschüttungen anhand folgender indirekter Parameter registriert:

- a) Hautreaktionen (Flush, Ödem, Quaddel, Urticaria) bedingt durch eine Dilatation und gesteigerte Permeabilität im Kapillarbereich.
- b) Erhöhung des bronchialen Strömungswiderstandes bis zum Bronchospasmus, bedingt durch die konstriktorische Wirkung des Histamins auf die glatte Muskulatur der Bronchiolen, sowie durch Ödembildung in der Bronchialschleimhaut
- c) Steiler Blutdruckabfall (um mehr als 40 mm Hg) vor allem zwischen der 5. und 10. Minute bis hin zum Kreislaufstillstand, bedingt durch

- 1) die dilatierende Wirkung des Histamins bei Arteriolen und Venolen im großen Kreislauf
- 2) die konstringierende Wirkung auf die arteriellen Lungengefäße und den damit verbundenen verminderten Zufluß zum linken Herzen (14;34)

Je nach Auftreten von einem, zwei oder mehreren Symptomen wurden die Zwischenfälle in die Schweregrade I bis III aufgeteilt.

Schweregrad I: Ein Symptom (z.B. Erythem)

Schweregrad II: Mindestens zwei Symptome (z.B. Erythem und Bronchospasmus)

Schweregrad III: Mehr als zwei Symptome, sowie ausgeprägte Hypotension.

Bei den steilen Blutdruckabfällen war es schwierig, allein anhand der Journale die mögliche Ursache der Hypotension zu erkennen. Obwohl der Blutdruckabfall ein Symptom einer Histaminfreisetzung ist, können verschiedene Ursachen für eine Blutdrucksenkung bei Narkoseeinleitung in Frage kommen.

- 1) In der Einleitungsphase kommt es zu der für Propanidid typischen initialen Tachykardie und Hypotension. Dieser Blutdruckabfall ist primär auf eine verminderte Myocardfunktion und sekundär auf eine periphere Vasodilatation zurückzuführen. (10;21;38). Von Doenicke et. al (7) wurde eine Verschlechterung der Myokardfunktion auch noch 60 Minuten nach Narkosebeginn nachgewiesen. Nach diesen Ergebnissen kann die früher aufgestellte These: "Blutdruckabfall und Tachykardie in den ersten 4 Minuten sind propanididbedingt. Kreislaufalterationen 5 bis 10 Minuten nach Injektionsbeginn treten infolge von Histaminfreisetzung auf" (8) in dieser Eindeutigkeit nicht aufrechterhalten werden.
- 2) Zu schnelles Anfluten von Halothane kann massive Blutdrucksenkungen aufgrund seiner myokarddepressiven Wirkung zur Folge haben (31;33;36).

Das Symptom Blutdruckabfall ohne sonstigen Hinweis auf eine Histaminliberation wird daher nicht für diese Auswertung verwendet und lediglich innerhalb eines eigenen Abschnittes erwähnt.

III ERGEBNISSE

1. Patientenkollektiv

In der oben beschriebenen Weise wurden 5417 Narkosen bei 2209 Patienten durchgeführt. Das Narkoseverfahren wurde bei allen operativen Eingriffen der Allgemeinchirurgie, Thoraxchirurgie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Urologie und Orthopädie angewandt.

Das Alter der Patienten lag zwischen 4 und 91 Jahren. Eine Aufgliederung in die jeweiligen Altersgruppen bringt Tabelle 1.

Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 64 Narkosen auf (1,18%). Von diesen 64 Zwischenfällen sind 39 (60,9%) dem Schweregrad I, 20 (31,2%) dem Schweregrad II und 5 (7,9%) dem Schweregrad III zuzuordnen.

2. Zur Beantwortung der gestellten Fragen

- a) Besteht eine Relation zwischen der verwendeten Propanididmenge und der Häufigkeit und dem Schweregrad der Zwischenfälle?

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die verwendeten Epontolmengen beim Gesamtkollektiv und die Epontoldosen bei den aufgetretenen Zwischenfällen, während in Tabelle 3 die prozentuale Häufigkeit der Zwischenfälle je nach Applikationsmenge aufgezeichnet ist. Eine Relation der Propanididmenge zum Schweregrad der Reaktion konnte nicht festgestellt werden. So treten die fünf schwersten Zwischenfälle bei Applikationsmengen von 250 bis 450 mg auf. Bei der am häufigsten verabreichten Dosis von 500 mg waren kein einziger Zwischenfall vom Schweregrad III und nur 3 Zwischenfälle vom Schweregrad II zu registrieren.

Aus den Ergebnissen kann man ersehen, daß sowohl das Auftreten als auch die Intensität der Überempfindlichkeitsreaktionen von der Propanididmenge unabhängig sind.

- b) Erhöht sich bei mehrfachem Gebrauch von Propanidid das Risiko eines Narkosezwischenfalls?

Von den insgesamt 5417 Narkosen sind 2209 (40%) Erstnarkosen und 3208 (60%) Mehrfachnarkosen (s. Tabelle 4).

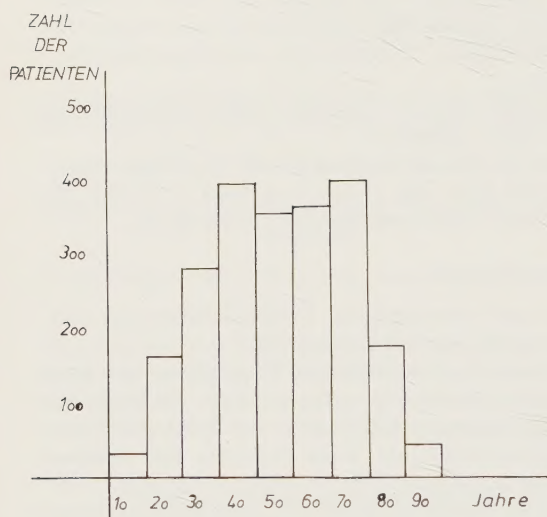
Von den 64 Zwischenfällen sind 14 (21,8%) bei Erstnarkosen und 50 (78,2%) bei Mehrfachnarkosen aufgetreten. Bei Zugrundelegung einer gleichen Anzahl von Narkosen ergibt sich ein Verhältnis der Zwischenfallraten bei Erst- und Mehrfachnarkosen von 30% zu 70% (s. Tabelle 5), sodaß bezugnehmend auf die Frage gesagt werden kann, daß das Risiko einer Propanididreaktion bei Mehrfachnarkosen deutlich höher ist als bei Erstnarkosen.

- c) Sind anamnestisch erfaßte Allergiker stärker gefährdet als ein Normalkollektiv und ist bei ihnen die allergische Reaktion ausgeprägter?

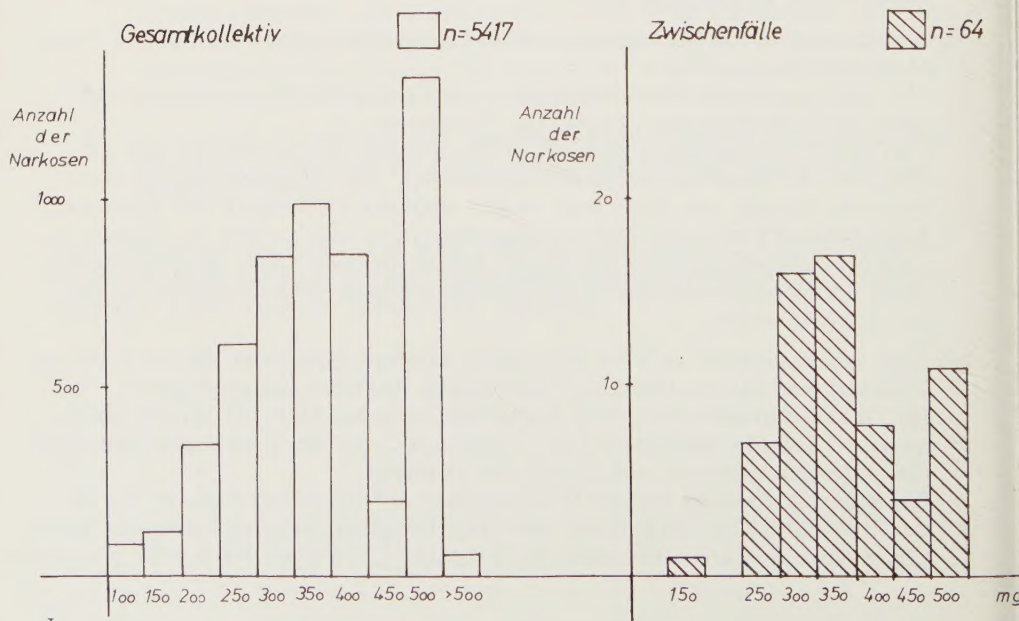
Im Gesamtkollektiv der 2209 Patienten befinden sich 181 (8,2%) anamnestisch erfaßte Allergiker, (s. Tabelle 6). An den Zwischenfällen sind die Allergiker jedoch mit 15,6% (10) beteiligt.

Bei einer Aufteilung dieser 10 Allergiker auf die Schweregrade I - III der Zwischenfälle zeigt sich, daß die Allergiker bei den schweren Reaktionen überrepräsentiert sind. (s. Tabelle 7). So sind bei den 39 Zwischen-

TAB 1: ALTERSVERTEILUNG DER PATIENTEN (n=2209)



TAB 2: VERTEILUNG NACH PROPANIDIDDOSEN

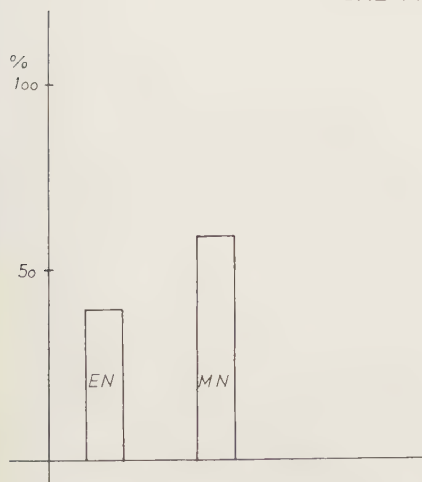


TAB 3: PROZENTUALE HÄUFIGKEIT DER ZWISCHENFÄLLE (n=64)
NACH APPLIKATIONSMENGE



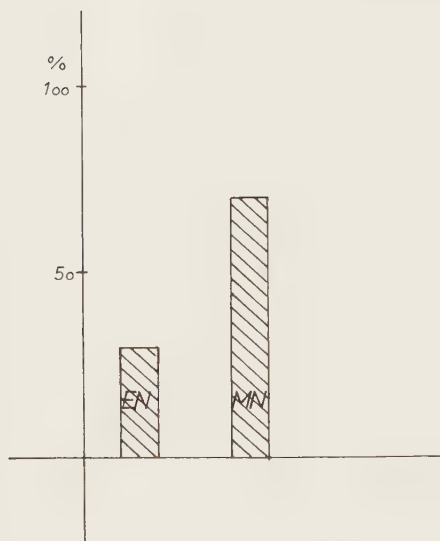
TAB 4: VERTEILUNG DER NARKOSEN BEIM
GESAMTKOLLEKTIV (n=5417 = 100%)

AUF ERSTNARKOSEN EN (n = 2209)
UND MEHRFACHNARKOSEN MN (n = 3208)

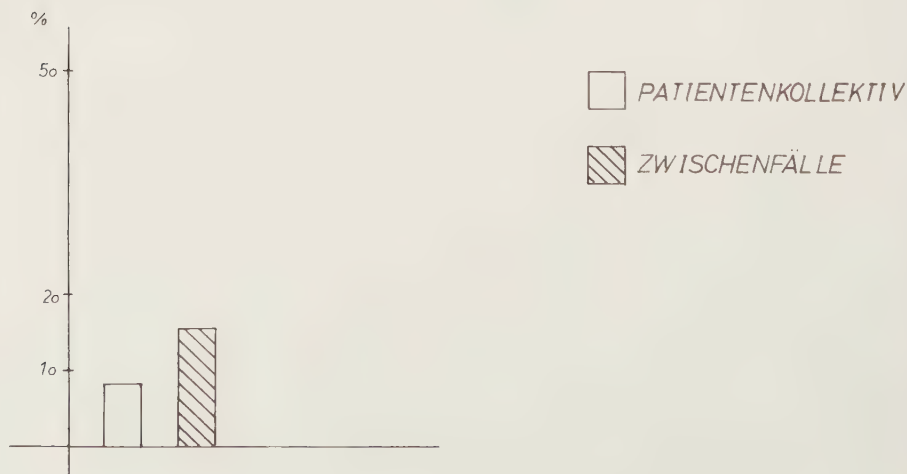


TAB 5: VERTEILUNG DER NARKOSEN MIT
ZWISCHENFÄLLEN ($n=64=100\%$)

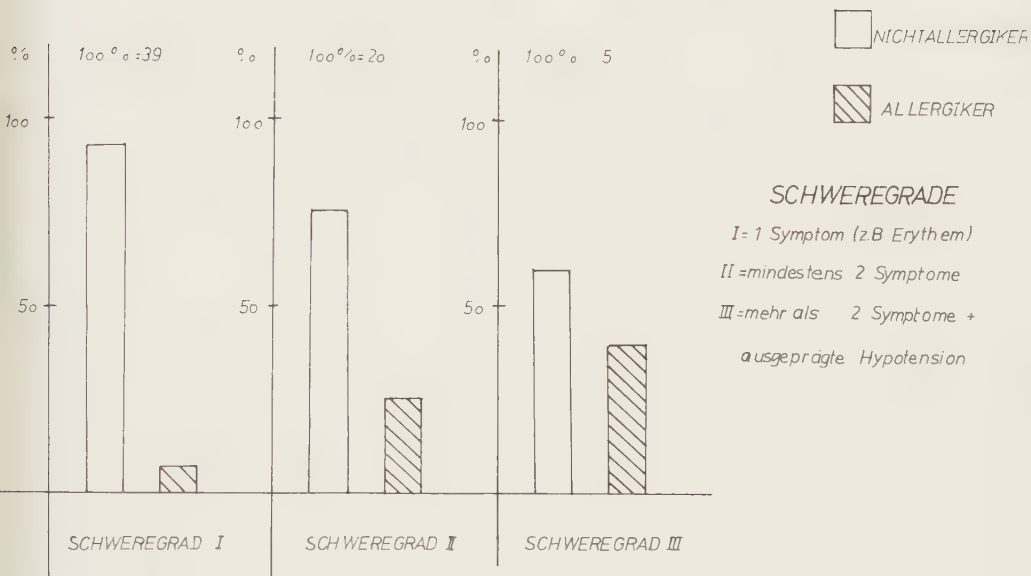
AUF ERSTNARKOSEN EN ($n=14$) 1 : 157
UND MEHRFACHNARKOSEN MN ($n=50$) 1 : 64



TAB 6: PROZENTUALE BETEILIGUNG DER ALLERGIKER
AM PATIENTENKOLLEKTIV ($n=2209=100\%$)
UND AN DEN ZWISCHENFÄLLEN ($n=64=100\%$)



TAB 7: VERTEILUNG DER ANAMNESTISCH ERFASTEN
10 ALLERGIKER AUF DIE SCHWEREGRADE I-III
DER 64 ZWISCHENFÄLLE



fallen vom Schweregrad I nur 7% Allergiker, bei 20 Zwischenfällen des Schweregrades II 25% Allergiker und beim Schweregrad III 40% Allergiker.

Sowohl die Frequenz als auch die Ausbildung der Epontol-Reaktionen sind also bei Allergikern stärker als bei Nichtallergikern.

- d) Kann die prophylaktische Gabe eines Antihistaminikums (Neclastinum) die Häufigkeit oder die Intensität einer Überempfindlichkeitsreaktion reduzieren?

Bei 36% (=1965) der 5417 Narkosen wurde eine Prämedikation mit Neclastinum durchgeführt. Von den 64 Patienten, bei denen Epontol-Reaktionen auftraten, waren 38 (60%) mit Neclastinum prämediziert. Diese 38 Zwischenfälle verteilen sich auf die einzelnen Gruppen wie folgt:

Schweregrad I	23
Schweregrad II	14
Schweregrad III	1

Lediglich bei den ganz schweren Zwischenfällen der Gruppe III ergibt sich für Neclastinum die Tendenz einer Wirksamkeit, da hier dem einen Zwischenfall trotz Neclastinum 4 Fälle ohne Neclastinum gegenüberstehen.

- e) Wie in II 2 schon angedeutet, wurden steile Blutdruckabfälle innerhalb der ersten 15 Minuten ohne sonstigen Hinweis auf eine Histaminliberation nicht in diese Zusammenstellung der Zwischenfälle aufgenommen, da sie nicht mit ausreichender Sicherheit einer Histaminfreisetzung zugeschrieben werden können. Es handelt sich hier um 16 Patienten, die einen systolischen Blutdruckabfall von mehr als 40 mm Hg vornehmlich zwischen der 5. und 10. Minute nach Einleitung zeigten. Die starke Hypotension trat in 6 Fällen bei Erstnarkosen, in 10 Fällen bei Mehrfachnarkosen auf; 4 der 16 Patienten gaben anamnestisch eine Allergie an, 7 waren mit Neclastinum prämediziert. Auch wenn man diese Fälle in der Aufstellung der Epontol-Reaktionen mitberücksichtigen würde, käme es nur zu einer unwesentlichen Korrektur der Ergebnisse.

3. Im folgenden sollen einige charakteristische Zwischenfälle dargestellt werden.

Beispiel 1:

Patientin M.G., 34 Jahre

Anamnese: Allergische Diathese bekannt

8.11.1966 Extrauterin gravidität, Narkoseeinleitung mit 250 mg Epontol, Narkoseverlauf unauffällig.

20.6.1966 Operation einer Ovarialzyste

Einleitung mit 250 mg Epontol

ca. 1 Minute nach Epontolinjektion

intensive Rötung am ganzen Körper,

die Patientin ist sehr schwer zu be-

atmen, nach etwa 4 Minuten Blutdruckabfall von 120/70 auf 60/40

Therapie: 500 ml Rheomakrodex
2 ml Effortil
20 ml Calcistin
Stabilisierung von Kreislauf
und Atmung erst nach Urba-
son 40

16.2.1967 Douglaspunktion

Aufgrund des Vorfalles bei der letzten
Operation wird zunächst nur 0,5 ml
Epontol vorinjiziert. Nach etwa 1 Minu-
te gibt die Patientin Druck am Kopf und
Übelkeit an, es zeigt sich eine Rötung an
Gesicht und Extremitäten. Beschwerde-
besserung nach Calcistin. Anschließend
Einleitung mit Thiopental. Narkosever-
lauf unauffällig.

1.3.1967 Douglaspunktion

9.5.1967 Operation Ovarialzyste

in beiden Fällen unauffälliger Narkose-
verlauf nach Einleitung mit Thiopental

Beispiel 2:

Patientin K.K., 47 Jahre

Anamnese: Seit mehreren Jahren Hypertonie bekannt

5.11.1968 Kurzer Eingriff (keine Angabe) Einlei-
tung mit 350 mg Propanidid, komplika-
tionslos.

19.11.1968 Renovasogramm, Einleitung mit 350 mg
Propanidid; nach 1 Minute Flush im Ge-
sicht und am Oberkörper, Bronchospas-
mus, Blutdruckabfall von 220/140 auf
130/90 mm Hg.

Therapie: 500 ml Rheomakrodex

20 ml Calcistin

Stabilisierung des Kreislaufs
nach ca. 20 Minuten

16.12.1969 Ringbiopsie Portio

Als Prämedikation wird 2 ml Tavegil
gegeben. Nach Applikation von 300 mg
Epontol lediglich initialer Blutdruckab-
fall von syst. 180 mm Hg auf 140 mm Hg
Sonstiger Verlauf o.B.

Beispiel 3:

Patientin L.K., 38 Jahre

Anamnese: Allergie gegen Roßkastanienextrakt

9.4.1969 Varizenoperation, unauffällige Einleitung
mit Epontol

18.4.1969 Cholecystektomie; ca. 1 Minute nach Ein-
leitung mit 300 mg Epontol kräftiger Flush
im Gesicht, am Hals und Oberarmen.

Deutlich erhöhter Atemwiderstand, Blutdruck nach ca. 10 Minuten nicht meßbar, Radialispuls nicht tastbar.

Therapie: reine O_2 -Beatmung

2 ml Effortil

500 ml Rheomakrodex

2 bis 3 Minuten nach Injektion von Urbason 40 Blutdruck

110/50 mm Hg, weiterer Verlauf o. B.

Beispiel 4:

Patientin E.Z., 65 Jahre

17.11.1969 Mamma PE; Prämedikation mit 2 ml Tavegil; Einleitung mit 500 mg Epontol; Narkoseverlauf unauffällig.

23.11.1969 Mammaamputation; Einleitung mit 300 mg Epontol. Vorherige Gabe von Neclastinum, unauffälliger Narkoseverlauf.

Nachoperative Bestrahlung der rechten Achselhöhle und Supraclaviculargrube.

18.6.1970 Abrasio. Nach Injektion von 350 mg Epontol Gesichtsrötung, nach ca. 7 Min. Blutdruck nicht meßbar, Radialispuls nicht tastbar.

Therapie: reine O_2 -Beatmung

2,5 ml Effortil

500 ml Rheomakrodex

Urbason 40

allmähliche Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse

Beispiel 5:

Patientin E.K., 51 Jahre

Anamnese: Herzinsuffizienz

1.2.1966 Vordere und hintere Scheidenplastik unauffällige Einleitung mit 300 mg Epontol

19.9.1968 Cervixpolyp, Abrasio; nach Einleitung mit 300 mg Epontol; Blutdruckabfall nach 8 Minuten von 180/110 mm Hg auf 60/40 mm Hg. Deutliche Cyanose. Nach Erwachen starke Übelkeit, Druck- und Spannungsgefühl über dem Thorax. Über die Therapie liegen keine Angaben vor.

Beispiel 6:

Patientin U.K., 36 Jahre

Anamnese: Diabetes mellitus

21.8.1968 Abrasio ; komplikationslose Einleitung
mit 300 mg Epontol

10.11.1970 Abrasio; unmittelbar nach Epontolinjek-
tion starke Gesichtsrötung mit cyanoti-
schem Einschlag, schnelle spastische
Atmung; 3 Minuten später Blutdruck
nicht meßbar, Radialis puls nicht tast-
bar.

Nach Therapie mit Urbason 40, Sauer-
stoff und Rheomakrodex Puls kräftig,
Blutdruck 120/80 mm Hg, rosiges Aus-
sehen.

4. In den Anästhesiejournalen der 2209 Patienten sind 10 Todesfälle ver-
zeichnet, von denen allerdings 7 erst einen oder mehrere Tage nach
der Operation eintraten, wobei ein Zusammenhang mit der Epontol-
narkose wohl verneint werden muß. Die übrigen drei Fälle sollen
kurz dargestellt werden.

Fall 1: Patient W.E., 38 Jahre kam wegen eines stumpfen Bauch-
traumas nach schwerem Verkehrsunfall am

15.6.1969 in stationäre Behandlung.

16.6.1969 Laparatomie; Einleitung mit 450 mg Epontol
Es fand sich ein Pankreaskapsleinriß, sowie aus-
gedehnte retroperitoneale Hämatome

30.6.1969 Relaparatomie wegen nach wie vor hohen Tempera-
turen und Verdacht auf Pankreasnekrose.

Der weitere Verlauf war gekennzeichnet durch
selbst mit hohen Dosen von Antibiotika nicht zu be-
herrschende Fieberschübe. Deswegen erfolgte am

30.7.1969 erneut eine Laparatomie, bei der sich ein ausge-
dehnter retroperitonealer Abszess rechts mit einer
alten Perforation im Bereich des unteren horizontalen
Astes des Duodenum fand. Nach Beendigung der
Operation und Extubation des Patienten kam es zu
einem akuten Herzstillstand. Intra- und extrathorakale
Herzmassage führten wieder zu einem normalen
Sinusrhythmus. Der Herzstillstand ereignete sich
1 1/2 Stunden nach Beginn der Operation, die mit
200 mg Epontol eingeleitet wurde, 4 Stunden nach
der Operation erneuter Herzstillstand, der trotz
intensivster Bemühungen nicht zu kompensieren war.

Fall 2: Patient E.G., 75 Jahre

16.12.1970 Schenkelhalsverschraubung ; unauffällige Einleitung mit 150 mg Epontol, weiterer Verlauf o.B.

Wegen gleichzeitig bestehender Colitis ulcerosa mit erheblichen Blutverlusten wurde am

22. 1.1971 eine Colonfistel angelegt; Einleitung mit 100 mg Epontol, zusätzliche Gabe von 2 ml Tavegil. 5 Minuten nach Operationsbeginn akuter Herzstillstand. Durch Herzmassage und Defibrillation kommt die Herzaktion wieder in Gang. 1/2 Stunde später endgültiges Herzversagen. Ergänzend präoperative Serumwerte:

Gesamteiweiß	5,3 g%
Hb	8,8 mg%
Ery	3,4 Mio

Fall 3: Patient J.L., 67 Jahre

29.6.1966 Wegen scirrhösen Magencarcinoms 2/3 Resektion mit Braunscher Anastomose und vorderer GE. Einleitung mit 300 mg Epontol , Narkoseverlauf zufriedenstellend. Wegen Verdacht auf Stumpfsuffizienz am

7.7.1966 Relaparatomie, dabei fand sich ein ausgedehnter subphrenischer Abszess. 25 Minuten nach Einleitung mit 250 mg Epontol Herzstillstand, der durch offene Herzmassage behoben werden konnte. Einsetzen eines Schrittmachers. 7 Stunden später Exitus letalis.

IV DISKUSSION

Wie schon 1969 in Berlin auf der Jahrestagung des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten war die Histaminfreisetzung nach Propanididnarkosen eines der Hauptthemen bei dem 1971 stattfindenden Epontolsymposium in Scheveningen. Zahlreiche Berichte über anaphylaktoide Zwischenfälle nach Propanidid lagen vor. (4;15;16;17;19;20;23;24;28;30;39;40), die sich weitgehend auf die Beobachtung indirekter Parameter einer Histaminfreisetzung stützten. Doenicke und Lorenz (9;27), Rasche und Harrfeldt (32) und Seidel und Meyer-Burgdorff (37) führten durch Histaminbestimmungen im Plasma und Vollblut direkte Nachweise einer Histaminfreisetzung nach Propanidid. Die Histaminfreisetzung erreichte ihr Maximum etwa 6 Minuten nach der Propanididinjektion. Parallel zu diesem Anstieg des Plasmahistamins fand sich eine Stimulierung der Magensaftsekretion und ein Abfall der basophilen Leukozyten, während die für Epontol typische initiale Tachykardie und die leichte Hypotension mit dem Plasmahistaminspiegel nicht übereinstimmten.

Als Ursache für die nach Propanidid auftretende Histaminfreisetzung müssen zwei verschiedene Mechanismen angenommen werden:

1. Eine anaphylaktoide, d.h. durch Histamin oder andere Mediatoren bedingte Reaktion
2. Eine allergische Reaktion.

Während bei einer anaphylaktoiden Reaktion ein unspezifischer, meist chemischer Vorgang die Freisetzung von Histamin oder anderen biogenen Aminen veranlaßt, liegt bei der allergischen Reaktion eine spezifische, serologisch fundierte Antigen - Antikörper - Verbindung vor, die ebenfalls eine Freisetzung von Mediatoren bedingt. Die Reaktionsphase dieser Mediatoren ist gleichsam als beiden Pathogeneseformen "gemeinsame Endstrecke" anzunehmen. Beide Reaktionsmechanismen sind bei Propanidid möglich, wenngleich der Nachweis einer Sensibilisierung nur in wenigen Fällen gelang. (2;20;30;41).

Während die anaphylaktoide Reaktion auch bei Erstinjektion auftreten kann, setzt eine allergische Reaktion den Primärkontakt mit dem Allergen und eine zur Antikörperbildung erforderliche Latenzzeit voraus. Lorenz betont als einen der Hauptunterschiede der beiden Pathogeneseformen die Abhängigkeit der chemischen Histaminliberation von Dosis und Injektionsgeschwindigkeit (weswegen eine "Schußinjektion" zu vermeiden sei (25)), wohingegen bei einer immunologisch bedingten Histaminfreisetzung auch die langsame Injektion geringer Dosen zu allergischen Reaktionen führen könne (27). Bei der vorliegenden Auswertung konnte eine Abhängigkeit der Epontolreaktionen von der applizierten Menge nicht festgestellt werden (Tab. 2 bis 4). Weder die Zahl noch die Ausprägung der Zwischenfälle nahm mit steigender Epontolmenge zu. Die Injektionsgeschwindigkeit ist auf den Narkosejournalen nicht vermerkt, sodaß sie nicht in diese Untersuchung miteingehen kann.

Auffallend ist die deutliche Zunahme der Komplikationen bei Mehrfachnarkosen. Werner und Wolff (41) berichten, daß 40% der Fälle bei Erstnarkosen und 60% bei Mehrfachinjektionen auftraten. Bei der vorliegenden

Untersuchung ergibt sich sogar ein Verhältnis von 30% bei Erstnarkosen zu 70% bei Mehrfachnarkosen. Dies könnte, zusammen mit der oben erwähnten Beobachtung der Dosisunabhängigkeit der Zwischenfälle die Vermutung nahelegen, daß einer Sensibilisierung durch Epontol eine größere Bedeutung zukommt, als bisher - aufgrund der selten geführten Nachweise durch Hauttests - angenommen wurde. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Feststellung, daß bei allen schweren Zwischenfällen, die unter III 4 aufgeführt sind, Epontolnarkosen mit unauffälligem Verlauf vorausgingen. In einem Fall (Beispiel 4) waren zwei komplikationslose Epontolnarkosen durchgeführt worden, ehe es bei einer dritten Injektion zu einem schweren Zwischenfall kam. Zwischen den beiden ersten Narkosen lag allerdings nur ein Zeitraum von 6 Tagen, der für eine Sensibilisierung wohl nicht ausreichend war (42). Im Anschluß an die zweite Narkose, in der wegen eines scirrhösen Karzinoms die rechte Mamma abgesetzt wurde, erfolgte eine Röntgentiefenbestrahlung der rechten Achselhöhle und der rechten Supraclavikulargrube. Es ist bekannt, daß Röntgenbestrahlung zur Histaminfreisetzung führt (26). So muß in diesem Fall auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß die zusätzliche, propanididbedingte Erhöhung des Plasmahistaminspiegels zur Manifestation klinischer Symptome führte. Ähnliche Fälle wurden von Manz und Fank (30) und Krüger (23) beschrieben. Das Beispiel mag die Schwierigkeit einer Unterscheidung von anaphylaktoiden und allergischen Reaktionen beleuchten.

Nicht nur Röntgenbestrahlungen bedeuten ein größeres Narkoserisiko, sondern auch Krankheiten, die einen erhöhten Plasmahistaminspiegel erwarten lassen, so z.B. Leukosen, Erythro- und Thrombozythämien, Urticaria pigmentosa, Verbrennungen und vor allem allergische Prozesse (9;11;30). Schara et al. fanden allerdings bei 1032 Dauernarkosen mit Propanidid keinen höheren Anteil der anamnestisch erfaßten Allergiker an den Zwischenfällen (3,5%) als am Gesamtkollektiv (3,7%) (35). Werner und Wolff (41) kamen zu dem Ergebnis, daß anscheinend nicht die Frequenz der Epontolreaktionen, wohl aber ihre Ausbildung bei Allergikern stärker ist als bei Nichtallergikern. Letztere Hypothese fand in der vorliegenden Arbeit ihre Bestätigung. Waren bei den Reaktionen vom Schweregrad I nur 7% Patienten mit allergischer Diathese, so steigerte sich der Anteil der Allergiker bei Reaktionen vom Schweregrad III auf 40%. Zudem war bei unserer Auswertung auch die Häufigkeit der Epontolreaktionen bei Allergikern deutlich vermehrt. Der Anteil von 15,6% Allergikern bei den 64 Zwischenfällen entspricht ungefähr den 13% Allergikern bei den der Herstellerfirma im Zeitraum 1965-69 mitgeteilten Zwischenfällen (12).

Ob bei Propanididnarkosen eine generelle Prämedikation mit einem Antihistaminikum von Nutzen sei, war eine stets umstrittene Frage. Von den Gegnern wird angeführt, daß

1. die Gabe eines Antihistaminikums den Charakter einer echten Kurz-narkose in Frage stellen würde,
2. Necclastinum Venenreizungen und Thrombophlebitiden verursachen würde,
3. schwere Reaktionen nicht verhindert werden können (35).

Von den Befürwortern einer Prämedikation mit Tavegil wird darauf hingewiesen, daß zumindest die Wirkung des aus Mastzellen freigesetzten Histamin am Rezeptor verhindert wird, wenngleich bei massiver Freisetzung oder bei vermehrter Histaminbildung durch Induktion Antihistaminika allein keinen ausreichenden Schutz bieten.

Auch bei der Frage der Verhütung von Kontrastmittelschäden wird die prophylaktische Injektion eines Antihistaminikums seit längerer Zeit diskutiert. Kerp et al konnten einen statistisch signifikanten Erfolg mit dem Antihistaminikum Neclastinum aufzeigen (22), wohingegen Emmrich zu dem Schluß kommt, daß die Prophylaxe keinen ausreichenden Schutz vor Zwischenfällen bietet. (13)

Bei 1032 Langzeitnarkosen mit Propanidid (davon 25,4% mit Tavegil prämediziert) konnte Schara keinen positiven Effekt des Tavegils sehen. (35). Auch in unserer Untersuchung war die Komplikationsrate der mit Tavegil prämedizierten Patienten nicht niedriger. Ursachen hierfür könnten sein:

1. Die therapeutisch erlaubte Dosis des Antihistaminikums ist zu gering, um hohe Histaminkonzentrationen am Rezeptor zu verdrängen.
2. Gegen andere Stoffe, z.B. Plasmakinine, die das klinische Bild mit verursachen könnten, weisen Antihistaminika keinen spezifischen Antagonismus auf.
3. Das zusätzlich durch Induktion gebildete Histamin wird nicht beeinflusst.

Interessant ist allerdings das Beispiel 2, eine Patientin, bei der es nach komplikationsloser Erstnarkose mit Propanidid bei der Zweitnarkose zu einem schweren Zwischenfall kam. Bei einer dritten Injektion wurde die Patientin mit Tavegil prämediziert. Von einem initialen Blutdruckabfall um 40 mm Hg abgesehen verlief die Narkose unauffällig.

Die drei erwähnten Todesfälle im Zusammenhang mit einer Histaminausschüttung zu sehen ist nur schwer möglich, da sonstige Hinweise auf eine Histaminliberierung fehlen. Frühere Auseinandersetzungen verdeutlichen die Schwierigkeit abzuklären, ob ein Todesfall im Zusammenhang mit dem chirurgischen Vorgehen zu sehen ist, oder auf die Anwendung von Propanidid zurückzuführen ist. (1;18) Ausdem bleibt die Frage, ob der Todesfall infolge der Nebenwirkungen des Präparats selbst (Myokarddepression und Histaminfreisetzung) oder aufgrund von Fehlern in der Narkoseführung eingetreten ist. Nach Untersuchungen von Doenicke besteht auch noch 60 Minuten nach Epontolinjektion eine verminderte Myokardfunktion, sodaß in allen drei Fällen Epontol als Ursache des Herzstillstands diskutiert werden muß. Vor allem bei den Fällen 2 und 3, bei denen eine kardiale Vorschädigung bei stark reduziertem Allgemeinzustand bestand, könnte die, wenn auch vorsichtige und niedrig dosierte Anwendung von Propanidid mit seiner negativ inotropen Wirkung durchaus Ursache des Herzstillstands sein.

V ZUSAMMENFASSUNG

Aus den Jahren 1965-1972 wurden 5417 Narkosejournale der Anästhesie-Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Hersfeld ausgewertet. Berücksichtigt wurden dabei nur Fälle, bei denen Propanidid mehrmals als Einleitungsnarkotikum verwendet wurde, sodaß 2209 Erstnarkosen und 3208 Mehrfachnarkosen überblickt werden können.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Histaminfreisetzungen galten ziemlich bald als eine der Hauptgefahren bei Anwendung von Propanidid.
2. Als Ursache dieser Histaminliberation müssen verschiedene Mechanismen angenommen werden:
 - a) ein unspezifischer, meist chemischer Vorgang, der zur Freisetzung von Histamin führt,
 - b) eine spezifische, serologisch fundierte Antigen-Antikörper-Verbindung, die eine Sensibilisierung voraussetzt und ebenfalls Mediatoren freisetzt
3. Aufgrund der Dosisunabhängigkeit und des deutlich höheren Zwischenfallrisikos von 1:64 bei Mehrfachnarkosen gegenüber 1:157 bei Erstnarkosen muß eine allergische Reaktion stärker diskutiert werden.
4. Patienten mit allergischer Dathese sind häufiger an Zwischenfällen beteiligt und neigen zu stärkeren Reaktionen.
5. Eine Prämedikation mit Neclastinum bietet keinen ausreichenden Schutz vor Zwischenfällen. Bei "Risikopatienten" (allergische Diathese, Leukosen, Verbrennungen, Z.n. Bestrahlung) ist die zusätzliche prophylaktische Gabe von Corticosteroiden empfehlenswert.
6. Bei Leistungseinschränkungen des Herzens, wie Myokardschäden und Koronarsklerose besteht aufgrund der myokarddepressiven Wirkung des Propanidids ein erhöhtes Narkoserisiko.

LITERATUR

1 Anter I., Tümer O.:

Todesfälle und Komplikationen im Zusammenhang mit Propanidid
z.prakt. Anästh. u. Wiederbelebung 4 281 (1969)
u. 5 277 (1970)

2 Bandmann H.J., Doenicke A.:

Allergisches Kontaktekzem durch Propanidid bei einem Anästhesisten
Berufsdermatosen 19 160 (1971)

3 Conway C.M., Ellis D.B.

Propanidid
Brit. J. Anaesth. 42 249 (1970)

4 Dannemann H., Lübke P.:

Komplikationen während Narkosen mit Epontol
Z. prakt. Anästh. 4 273 (1969)

5 Doenicke A., Spiess W., Schellenberger A.:

Narkosen mit einer barbituratfreien Einleitung
Münchener Med. Wochenschrift 108 2615 (1966)

6 Doenicke A., Kugler J., Laub M.:

EEG-Untersuchungen während Epontol-Methoxyfluran-Narkose
Z. prakt. Anästh. 3 213 (1968)

7 Doenicke A., Gabanyi D., Lemce H., Schürk-Bulich M.:

Kreislaufverhalten u. Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden
i.v. Hypnotika Etomidate, Propanidid, Methohexital
Anästhesist 23 108 (1974)

8 Doenicke A., Kugler J., Kalmar L., Bezecny H., Laub M.,
Schmidinger K., Slawik B.:

Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Propanidid
Anästhesist 22 255 (1973)

9 Doenicke A., Lorenz W.;

Histaminfreisetzung u. anaphylaktoide Reaktionen bei i.v.
Narkosen
Anästhesist 19 413 (1970)

- 10 Doenicke A., Praetorius B., Buchner G., Harlass G.:
 Einleitung einer Halothane-N₂O/0₂-Anästhesie mit Propanidid
 oder Etomidate
 unveröffentlicht

- 11 Doenicke A.:
 Wissenswertes über die Pharmakologie heute gebräuchlicher
 Narkotika
 anästh. prax. 5 17 (1970)

- 12 Dudziak R., Zindler M.:
 Gefahren u. Komplikationen der Propanidid-Narkose
 Z. prakt. Anästh. 4 393 (1969)

- 13 Emmrich J.
 Kontrastmittelschäden, Ursachen u. ihre Verhinderung
 Hippokrates 37 821 (1960)

- 14 Felix W., Mattes P.:
 Zum Mechanismus der Blut drucksenkung durch Histamin
 Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmak. u. exp. Path.
255 453 (1966)

- 15 Glover D. J.,
 Chest pain associated with propanidid anaesthesia
 Anaesthesia 28 179 (1973)

- 16 Gotla D. W.:
 Apparent anaphylactic reaction to propanidid
 Anaesthesia 27 216 (1972)

- 17 Grimm H., Hamer Ph.:
 Die Kurzsnarkose bei der Kardioversion
 Fortschritte der Medizin 88 882 (1970)

- 18 Harrfeldt H. P.:
 Zum Zusammenhang von Todesfällen u. Komplikationen mit
 Propanidid
 Z. prakt. Anästh. 5 55 (1970)

- 19 Harrfeldt H. P.:
 Intravenöse Narkose mit Propanidid
 Anaesthesiologie u. Wiederbelebung Band 74 234 (1973)

- 20 Johns G.:
Cardiac arrest following induction with propanidid
Brit. J. Anaesth. 42 74 (1970)
- 21 Johnstone M., Barron P.T.:
The cardiovascular effect of propanidid
Anaesthesia 23 2 (1968)
- 22 Kerp L., Kasemir H., Aust D., Zahradnik H., Leu P., Weissleder H.:
Intrakutane Vortestung u. gezielte Prophylaxe der Nebenwirkungen
von intravenös angewendeten Röntgenkontrastmitteln
DMW 95 197 (1970)
- 23 Krüger H.W.:
Anaphylaktischer Schock nach Epontol-Kurznarkosen
Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 30 37 (1970)
- 24 Langrehr D., Bloh E., Kluge J., Knogge-Ruhe B., Neuhaus R.:
Narkoseeinleitung mit Propanidid unter Berücksichtigung von
Risikofaktoren
Anästhesiologie u. Wiederbelebung Band 74 253 (1973)
- 25 Lorenz W., Doenicke A., Halbach S., Krumey J., Werle E.:
Histaminfreisetzung u. Magensaftsekretion bei Narkosen
mit Propanidid
Klin. Wochenschrift 47 154 (1969)
- 26 Lorenz W., Werle E:
Occurence, cellular distribution and subcellular localization
of histamine in men, animals and plants.
International Enzyklopedia of Pharmacology and Therapeutics
London and New York Pergamon Press
- 27 Lorenz W., Doenicke A.:
Biochemie u. Pharmakologie der Histaminfreisetzung durch
intravenöse Narkosemittel u. Muskelrelaxantien.
Anästhesiologie u. Wiederbelebung Band 74 179 ff. u. 321 (1973)
- 28 Lorenz W., Doenicke A., Meyer R., Reimann H.J., Kusche J.,
Barth H., Geesing H., Hutzl M., Weissenbacher B.:
Histamine release in man by propanidid and thiopentone:
pharmacological effects and clinical consequences
Brit. J. Anaesth. 44 355 (1972)

- 29 Lorenz W., Barth H., Kusche J., Reimann H.J., Schmal A.
Matejka Ch., Mathias Ch., Hutzl M. and Werle E.:
Histamine in the pig: determination, distribution,
release and pharmacological actions
Europ. J. of Pharmacology 14 155 (1971)
- 30 Manz R., Fank G.;
Fehler und Gefahren: Zur Frage allergischer Reaktionen
nach Epontol
Anästhesist 18 223 (1969)
- 31 Price H.L., Linde H.W., Morse H.T.:
Central nervous action of halothane effecting the systemic
circulation
Anesthesiology 24 770 (1963)
- 32 Rasche B., Harrfeldt H.P.:
Biologische Histaminbestimmung nach Propanididgaben
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Band 74 200 (1973)
- 33 Raventós J.:
Action du fluothane sur les mécanismes régulateurs de
la tension artérielle
Anesth., Analg. u. Reanim. 19 27 (1962)
- 34 Rocha E. Silva:
Action of histamine upon the circulatory apparatus
Histamine and Antihistaminics aus
Handbuch der experimentellen Pharmakologie Band XVIII/1
(1966)
- 35 Schara J., Hullmann R., Adolf M., Berta J., Gude G., Harrfeldt H.P.,
Heinze W., Kirschbaum M., Küpper D., Langrehr D., Linneweber G.,
Oehmig H., Stockhausen H.:
Langzeitnarkosen mit Propanidid
Anästhesiologie u. Wiederbelebung Band 74 288
- 36 Schorer R., Göring G.:
Veränderungen des HZV durch Halothane-Narkose u. durch Neu-
roleptanalgesie
Z.prakt. Anästh. 2 335 (1967)
- 37 Seidel G., Meyer-Burgsdorff Ch.:
Freisetzung von Histamin durch Propanidid-Toxizität von Epontol
nach Kontakt mit Kunststoff
Anästhesiologie u. Wiederbelebung Band 74 224

38 Soga D., Beer R., Bader B., Andrae J., Götz E.:

Die Beeinflussung der linksventrikulären Myokardkontraktilität
und Hämodynamik durch Propanidid beim Menschen
Anästhesiologie und Wiederbelebung Band 74 78

39 Spieß W., Doenicke A.:

Moderne Kombinationsnarkose
Diskussion eines in 11751 Narkosen erprobten Verfahrens
Z. prakt. Anästh. 3 40 (1968)

40 Thornton H.L.:

Apparent anaphylactic reaction to propanidid
Anästhesia 26 490 (1971)

41 Werner M., Wolff.:

Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Frage der Propani-
did-Allergie
Anästhesiologie u. Wiederbelebung Band 74 217

42 Werner M.:

Funktionelle Pathologie allergischer Reaktionen
aus: Hansen K., Werner M. (Hersg.)
Lehrbuch der klinischen Allergie Stuttgart (1967) 90 ff.

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke möchte ich für die Überlassung des Themas,
für den immer freundlichen Rat und für die Förderung bei der Ausführung
der Arbeit danken.

Herrn Dr. W. Spieß danke ich für seine Anregungen und seine Hilfe bei der
Bearbeitung des Themas.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung und Fragestellung	3
II.	Material und Methodik der Auswertung	5
III.	Ergebnisse	7
	1. Patientenkollektiv	7
	2. Beantwortung der gestellten Fragen	7
	a) Propanididmenge	7
	b) Erst- und Mehrfachnarkosen	7
	c) Risiko der Allergiker	7
	Tabellen.....	I-IV
	d) Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Neclastinum	8
	e) Fragliche propanididbedingte Zwischenfälle	8
	3. Fallbeispiele	8
	4. Todesfälle	11
IV.	Diskussion	13
V.	Zusammenfassung	16
VI.	Literaturverzeichnis	17

LEBENS LAUF

Am 4. Januar 1948 wurde ich in Bad Tölz als Sohn des Richters Georg Bücklein und seiner Ehefrau Cornelia, geb. Kaiser, geboren.

Vom September 1954 bis zum Oktober 1955 besuchte ich die Volksschule in Bad Tölz, vom November 1955 bis zum Juli 1958 die Alfonschule in München.

Meine Reifeprüfung legte ich 1967 am Wittelsbacher Gymnasium in München ab.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Dort legte ich im April 1970 die ärztliche Vorprüfung und im Juni 1973 das medizinische Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich bisher auf der internen Abteilung des Krankenhauses Nymphenburg sowie in der dermatologischen Klinik der Universität München ab.

